

5

Verwendung von CHP als Inhibitor von
Glutathion-S-Transferasen und Kollagen IV

10

Beschreibung

15 Die Erfindung betrifft die Verwendung von cis-Hydroxyprolin (CHP) zur Inhibition von Glutathion-S-Transferasen und/oder Kollagen IV sowie ein Verfahren zur Senkung der Konzentration oder Aktivität von Glutathion-S-Transferasen und/oder Kollagen IV in vitro oder in vivo sowie Anti-Kollagen IV/Kollagen IV-Senker oder Glutathion-S-Transferase-Mittel/Glutathion-S-Transferase-Senker.

20 Im Stand der Technik sind mehrere Möglichkeiten der Behandlung von Stoffwechselerkrankungen, Autoimmunerkrankungen, neurologischen Erkrankungen und/oder Tumoren beschrieben. Diese Erkrankungen treten häufig kombiniert auf, ohne dass Mittel zur Verfügung stehen, diese Krankheiten in Kombination zu therapieren.

25 Dies hat seine Ursache insbesondere darin, dass keine multifunktionellen Targets detektiert werden konnten, die sowohl mit der Ausbildung von Stoffwechselerkrankungen, Autoimmunerkrankungen, neurologischen Erkrankungen als auch Tumorerkrankungen und/oder anderen pathologischen Veränderungen assoziiert sind. Demgemäß stehen auch keine Ver-

fahren oder Mittel zur Verfügung, mit denen auf derartige Targets eingewirkt werden konnte, um die Ausbildung der genannten Krankheiten kombiniert zu verhindern.

5 Trotz des sich widersprechenden Standes der Technik bezüglich von Schlüsseltargets, die mit mehreren Krankheiten assoziiert sind, sind einige in Organismen vorkommende Biomoleküle beschrieben worden, für die ein Zusammenhang zu pathologischen Veränderungen eines Organismus in der Literatur diskutiert wird, wie zum Beispiel die Neutrale Endopeptidase (NEP) und andere Metalloendopeptidasen.
10

Hierbei handelt es sich insbesondere um so genannte Marker-15 moleküle, deren Vorhandensein innerhalb eines bestimmten Konzentrationsbereiches einen Hinweis auf bestimmte krankheitsassoziierte Veränderungen im Organismus geben kann.

Aufgabe der Erfindung war es, neue Schlüsseltargets zu detektieren und pharmazeutische Mittel sowie Verfahren zur 20 Verfügung zu stellen, mit denen die Aktivität bzw. die Konzentration von Schlüsseltargets inhibiert bzw. unterdrückt werden kann, das heißt Mittel bereitzustellen, die als Schlüsseltarget-Senker eingesetzt werden können.

25 Überraschend wurde gefunden, dass cis-Hydroxy-Prolin verwendet werden kann, um die Konzentration bzw. die Aktivität der Schlüsseltargets Kollagen IV und/oder Glutathion-S-Transferasen zu inhibieren. Cis-Hydroxy-Proline (CHP) im Sinne der Erfindung sind insbesondere cis-4-Hydroxy-L-Prolin und dessen Salze.
30

CHP kann als isolierte Verbindung bzw. als Gemisch mit anderen Verbindungen oder als Prodrug verwendet werden, das im Körper eines Organismus in die freie Form von CHP übergeht. Die Inhibition bzw. Unterdrückung von GST, ins-
35

besondere α GST und Kollagen IV kann in vitro und in vivo erfolgen. Bei der in vivo-Inhibition kann es sich zum Beispiel um die Inhibition in einem Organismus, beispielsweise in einem Tier oder einem Menschen handeln; und bei der 5 in vitro-Inhibition beispielsweise um die Inhibition in einer Gewebestruktur, beispielsweise einer Leberstruktur in einem zellbiologischen Kulturgefäß.

10 Selbstverständlich ist es auch möglich, die Inhibition in extrakorporalen Kreisläufen, beispielsweise einer künstlichen Leber, einzusetzen, die mit einem tierischen oder humanen Patienten verbunden sind.

15 Sowohl in in vitro- als auch in vivo-Systemen, kann CHP inhibierend wirken. Bei einem in vivo-System, wie zum Beispiel einem Patienten, kann vorgesehen sein, dass CHP oral oder intravenös bzw. intramuskulär appliziert wird. Bei in vitro-Systemen kann beispielsweise vorgesehen sein, dass CHP als Pulver oder als Lösung bzw. in Kombination mit Trägern, wie zum Beispiel Liposomen, direkt in das in vitro-System gegeben wird bzw. vorher mit einer Kulturlösung, wie zum Beispiel einer Nährlösung, gemischt und anschließend in das System eingebracht wird.

25 Die GST-Inhibierung bzw. -Senkung und/oder die Kollagen IV-Inhibierung oder -Senkung in einer Zellkultur oder in einem Organismus hat zahlreiche Folgen. GST ist beispielsweise innerhalb von Organismen oder in vitro-Kulturen in der Lage, GSH an sich zu binden, um diese für den extrazellulären Transport vorzubereiten. Im Falle einer Tumorzelle bedeutet dies: GST bindet Onkogene bzw. andere Teile der Tumorzelle an GSH und schleust sie in den extrazellulären Bereich, was unter anderem zum Spreading-Effekt und somit zur Metastasierung führt. Durch die vermehrte 30 Bindung von GSH steht dieses nicht mehr für andere Zell-

vorgänge zur Verfügung, was zur pathologischen Veränderung der Zelle führt. Durch Bindung von Tumorzellenfragmenten kommt es zusätzlich zu einer anderen Informationsverarbeitung innerhalb der Zelle und somit auch zu anderen Funktionsabläufen, wodurch die Transformation der Zelle initiiert bzw. gefördert wird. Durch die genannten Vorgänge wird außerdem die Apoptose gefördert.

Die erhöhte Toleranz gegenüber Karzinogenen bzw. die Hemmung der Karziogenese ist jedoch nicht die einzige Folge der mittels CHP erfolgten Inhibierung. Weitere Folgereaktionen dieser Inhibierung sind beispielsweise die Therapie oder Linderung von Autoimmunkrankheiten, die Regeneration von Zellen nach der Chemotherapie bzw. parallel zur Chemo-therapie, das Abmildern des Alterungsprozesses durch Ausschleusung von störenden Radikalen, die Behandlung von infektiösen Erkrankungen sowie von Stoffwechselerkrankungen, insbesondere der Leber, des Pankreas, des Darms und/oder des Magens.

Derartige Folgeprozesse der Inhibition von GST sind bevorzugt mit weiteren chemischen Folgeprozessen der Kollagen IV-Inhibition verbunden. Die Folgeprozesse der Kollagen IV-Inhibition ergeben sich insbesondere daraus, dass Tumorzellen über die Haupt-Kollagen-Domäne dieses Glykoproteins andocken und so die Zellen infiltrieren und penetrieren. Die Kollagen-Inhibition führt jedoch nicht nur zu einer Verminderung der Metastasierung und Infiltration und Invasionen bei Tumorerkrankungen, sondern sie zeigt therapeutische Wirkung bei allen entzündlichen Erkrankungen, bei denen es zum Umbau des normalen Gewebes im Bindegewebe kommt, wie zum Beispiel bei der Lungenfibrose, der Leberzirrhose, der Pankreasfibrose und/oder der Glomerulosklerose. Weiterhin zeigt die Kollagen IV-Inhibition einen positiven Einfluss bei der Sklerodermie/Marfan-

Syndrom, bei vaskulären Erkrankungen, bei Stoffwechsel-
erkrankungen, bei Autoimmunerkrankungen und bei neuro-
logischen Erkrankungen, bei denen Nervengewebe in Binde-
gewebe umfunktioniert wird – den so genannten Gliosen, wie
5 zum Beispiel auch bei Morbus Alzheimer. Selbstverständlich
ist es insbesondere bei den letztgenannten Krankheiten
möglich, neben der Inhibition von Kollagen IV durch CHP
parallele Medikamente zu geben, die eine Fibrose
induzieren, wie zum Beispiel Bleomycin/Busulfan in Form
10 einer supportiven/additiven Therapie.

Die Erfindung betrifft auch ein Verfahren zur Inhibierung
von Kollagen IV und/oder GST in einem Organismus und/oder
in einer Probe, wobei der Organismus oder die Probe mit CHP
15 in Kontakt gebracht werden. Das Verfahren kann beispiels-
weise in einer Kombinationstherapie eingesetzt werden, mit-
tels derer Zellen in einem Organismus nach einer Chemo-
therapie regenerieren. Das In-Kontakt-Bringen von CHP mit
dem Organismus oder der zu behandelnden Probe kann bei-
20 spielsweise oral, subkutan, intravenös, intramuskulär,
intraperitoneal, vaginal, rektal, topisch und/oder sub-
lingual erfolgen.

Die Erfindung betrifft auch ein Anti-Kollagen IV und/oder
25 ein Anti-GST-Mittel bzw. einen Kollagen IV- oder
GST-Senker, der/die CHP, gegebenenfalls zusammen mit üb-
lichen Hilfsstoffen umfassen. Bei diesen üblichen Hilfs-
stoffen handelt es sich insbesondere um pharmazeutisch
akzeptable Träger, um Adjuvantien und/oder Vehikel, wobei
30 die Träger ausgewählt sind aus der Gruppe umfassend Füll-
mittel, Streckmittel, Bindemittel, Feuchthaltemittel,
Sprengmittel, Lösungsverzögerer, Resorptionsbeschleuniger,
Netzmittel, Adsorptionsmittel und/oder Gleitmittel. Der
Kollagen IV-Senker oder -Inhibitor bzw. der GST-Senker oder
35 -Inhibitor, die CHP umfassen, können als Gel, Puder, Pul-

ver, Tablette, Retard-Tablette, Premix, Emulsion, Aufgussformulierung, Tropfen, Konzentrat, Infusionslösungen, Granulat, Sirup, Pellet, Boli, Kapsel, Aerosol, Spray und/oder Inhalat zubereitet bzw. angewendet werden. Bevorzugt ist
5 es, wenn CHP in einer Konzentration von 0,1 bis 99,5, bevorzugt von 0,5 bis 95 und besonders bevorzugt von 1 bis 80 Gew% in einer Zubereitung vorliegt. Besonders bevorzugt ist es, wenn die Zubereitung eine Infusionslösung ist, in der CHP im Bereich von 1 bis 2 Gew% vorliegt.

10

In einer weiteren Ausführungsform der Erfindung wird CHP in Gesamtmengen von 0,05 bis 1000 mg pro kg Körpergewicht, bevorzugt von 5 bis 450 mg pro kg Körpergewicht je 24 Stunden eingesetzt.

15

Der Kollagen IV-Inhibitor bzw. der GST-Inhibitor oder CHP alleine können so verwendet werden, dass 0,1 bis 100 g pro Tag und Patient verabreicht werden. Selbstverständlich kann es vorgesehen sein, die Tagesdosis zu splitten und die
20 jeweils gesplittete Menge 2-, 4-, 6- oder 10-mal bzw. mehrfach mit dem Organismus in Kontakt zu bringen.

25

Die Inhibition von Kollagen IV und/oder GST, bevorzugt αGST, durch CHP wird bevorzugt zur Behandlung von (i) Entzündungen, besonders bevorzugt von (ii) Autoimmunerkrankungen eingesetzt.

30

(i) Entzündungen im Sinne der Erfindung sind die vom Bindegewebe und den Blutgefäßen getragene Reaktion des Organismus auf einen äußeren oder innerlich ausgelösten Entzündungsreiz mit dem Zweck, diesen zu beseitigen oder zu inaktivieren und die reizbedingte Gewebsschädigung zu reparieren. Auslösend wirken mechanische Reize (Fremdkörper, Druck, Verletzung) und andere physikalische Faktoren (ionisierende Strahlen, UV-Licht, Wärme, Kälte), chemische Stof-

35

fe (Laugen, Säuren, Schwermetalle, bakterielle Toxine, Allergene und Immunkomplexe) sowie Erreger (Mikroorganismen, Würmer, Insekten) bzw. krankhafte Stoffwechselprodukte, entgleiste Enzyme, bösartige Tumoren. Das Geschehen beginnt
5 mit einer kurzen Arteriolenverengung (durch Adrenalinwirkung) mit Mangeldurchblutung und Gewebsalteration, gefolgt von der Entwicklung der klassischen örtlichen Entzündungszeichen (Kardinalsymptome; nach GALEN und CELSUS), das heißt von Rötung (= Rubor; Gefäßerweiterung durch
10 Histamin), Wärme (= Calor; durch örtliche Stoffwechselsteigerung), Schwellung (= Tumor; durch Austritt eiweißreicher Flüssigkeit aus den - unter anderem durch Histamin - veränderten Gefäßwänden, unterstützt durch die verlangsamte Blutzirkulation im Sinne der Prästase bis
15 Stase), Schmerz (= Dolor; als Folge der erhöhten Gewebsspannung und schmerzauslösender Entzündungsprodukte, zum Beispiel Bradykinin) und Funktionsstörung (= Functio laesa). Der Vorgang wird ergänzt durch Störung des Elektrolythaushaltes (Transmineralisation), Einwanderung neutrophiler Granulozyten und Monozyten durch die Gefäßwände (siehe auch Leukotaxis), letzteres mit dem Zweck, den Entzündungsreiz und geschädigte bis nekrotische Zellen zu beseitigen (Phagozytose); ferner wandern Lymphozyten-Effektorzellen ein, die zur Bildung spezifischer Antikörper
20 gegen den Entzündungsreiz führen (Immunreaktion), sowie Eosinophile (in der Heilungsphase bzw. - sehr frühzeitig - bei allergisch-hyperergischem Geschehen). Durch die bei der Reaktion erfolgende Aktivierung des Komplementsystems werden Bruchstücke (C3a und C5a) dieses Systems frei, die
25 - wie das Histamin und Bradykinin - als Mediatoren der Entzündung wirken, und zwar im Sinne der Anregung der Chemotaxis der zitierten Blutzellen; ferner wird die Blutgerinnung aktiviert. In der Folge tritt eine Schädigung (Dystrophie und Koagulationsnekrose) des zugeordneten
30 Organparenchyms ein. Der Gesamtorganismus reagiert je nach
35

Intensität und Art der Entzündung mit Fieber, Stress (siehe auch Adaptationssyndrom), Leukozytose und Veränderungen in der Zusammensetzung der Plasmaproteine (Akute-Phase-Reaktion), die zu einer beschleunigten Blutkörperchensenkungsreaktion führen. Bevorzugte Entzündungen im Sinne der Erfindung sind die eitrige, die exudative, die fibrinöse, die gangrèneszierende, die granulomatöse, die hämorrhagische, die katarrhalische, die nekrotisierende, die proliferative oder produktive, die pseudomembranöse, die seröse, die spezifische und/oder die ulzeröse Entzündungen.

(ii) Autoimmunerkrankungen im Sinne der Erfindung sind Krankheiten, die ganz oder teilweise auf die Bildung von Autoantikörpern und deren schädigende Einwirkung auf den Gesamtorganismus bzw. Organsysteme, das heißt auf Autoaggression zurückzuführen sind. Eine Klassifikation ist als organspezifische, intermediäre und/oder systemische Autoimmunerkrankung möglich. Bevorzugte organspezifische Autoimmunerkrankungen sind HASHIMOTO Thyreoiditis, primäres Myxödem, Thyreotoxikose (BASEDOW Krankheit), perniziöse Anämie, ADDISON Krankheit, Myasthenia gravis und/oder juveniler Diabetes mellitus. Bevorzugte intermediäre Autoimmunkrankheiten sind GOODPASTURE Syndrom, autoimmune hämolytische Anämie, autoimmune Leukopenie, idiopathische Thrombozytopenie, Pemphigus vulgaris, sympathische Ophthalmie, primäre biliäre Zirrhose, Autoimmunhepatitis, Colitis ulcerosa und/oder SJÖGREN Syndrom. Bevorzugte systemische Autoimmunkrankheiten sind rheumatoide Arthritis, rheumatisches Fieber, systemischer Lupus erythematoses, Dermatomyositis/Polymyositis, progressive systemische Sklerose, WEGENER Granulomatose, Panarteritis nodosa und/oder Hypersensitivitätsangiitis. Typische Autoimmunkrankheiten sind Thyreotoxikose, Schilddrüsen-bedingtes Myxödem, HASHIMOTO Thyreoiditis, generalisierte Endokrinopathie, perniziöse Anämie, chronische Gastritis Typ A, Krankheiten einzelner

oder aller korpuskulären Elemente des Blutes (zum Beispiel autoimmunhämolytische Anämie, idiopath. Thrombozytopenie bzw. -pathie; idiopath. Leukopenie bzw. Agranulozytose), Pemphigus vulgaris und Pemphigoid, sympathische Ophthalmie 5 und manche Uveitis-Formen, primär biliäre Leberzirrhose und chronisch aggressive Autoimmunhepatitis, Diabetes mellitus Typ I, CROHN Krankheit und Colitis ulcerosa, SJÖGREN Syndrom, ADDISON Krankheit, Lupus erythematoses disseminatus und als diskoidale Form dieser Krankheit, als Dermatomyositis 10 und Sklerodermie, rheumatoide Arthritis (= primär-chronische Polyarthritis), Antiglomerulusbasalmembran-Nephritis. Grundlage sind eine aggressive Immunreaktion infolge Zusammenbruchs der Immuntoleranz gegenüber Selbst-Derterminanten und eine Abnahme der Aktivität der T-Suppressor- 15 zellen (mit Lymphozytenmarker T 8) bzw. ein Übergewicht der T-Helferzellen (mit Lymphozytenmarker T 4) über die Suppressorzellen; ferner ist die Bildung von Autoantigenen möglich, zum Beispiel durch Verbindung von Wirtsproteinen mit Haptenen (zum Beispiel Arzneimittel), durch ontogenetisches Gewebe, das sich erst nach Entwicklung der 20 Selbstdtoleranz entwickelt und für durch Änderungen der Konformation der Proteine demaskierte Proteinkomponenten im Zusammenhang zum Beispiel mit Infektion durch Viren oder Bakterien; ferner für im Zusammenhang mit Neoplasien ent- 25 standene neue Proteine.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform ist die Krankheit eine Krebserkrankung, die behandelt, prophylaktisch verhindert oder deren Wiederauftreten verhindert 30 wird, ausgewählt aus der Gruppe von Krebserkrankungen oder Tumorerkrankungen des Hals-Nasen-Ohren-Bereichs, der Lunge, des Mediastinums, des Gastrointestinaltraktes, des Urogenitalsystems, des gynäkologischen Systems, der Brust, des endokrinen Systems, der Haut, Knochen- und Weichteilsarkomen, Mesotheliomen, Melanomen, Neoplasmen des zen-

tralen Nervesystems, Krebserkrankungen oder Tumorerkrankungen im Kindesalter, Lymphomen, Leukämien, paraneoplastischen Syndromen, Metastasen ohne bekannten Primärtumor (CUP-Syndrom), peritonealen Karzinomastosen, Immunsuppression-bezogenen Malignitäten und/oder Tumor-Metastasen.

Insbesondere kann es sich bei den Tumoren um folgende Krebsarten handeln: Adenokarzinom der Brust, der Prostata und des Dickdarms; alle Formen von Lungenkrebs, der von den Bronchien ausgeht; Knochenmarkkrebs, das Melanom, das Hepatom, das Neuroblastom; das Papillom; das Apudom, das Choristom, das Branchiom; das maligne Karzinoid-Syndrom; die Karzinoid-Herzerkrankung; das Karzinom (zum Beispiel Walker-Karzinom, Basalzellen-Karzinom, basosquamöses Karzinom, Brown-Pearce-Karzinom, duktales Karzinom, Ehrlich-Tumor, in situ-Karzinom, Krebs-2-Karzinom, Merkel-Zellen-Karzinom, Schleimkrebs, nicht-kleinzeliges Bronchialkarzinom, Haferzellen-Karzinom, papilläres Karzinom, szirrhöses Karzinom, bronchiolo-alveoläres Karzinom, Bronchiai-Karzinom, Plattenepithelkarzinom und Transitionalzell-Karzinom); histiocytische Funktionsstörung; Leukämie (zum Beispiel in Zusammenhang mit B-Zellen-Leukämie, Gemischt-Zellen-Leukämie, Nullzellen-Leukämie, T-Zellen-Leukämie, chronische T-Zellen-Leukämie, HTLV-II-assoziierte Leukämie, akut lymphozytische Leukämie, chronisch-lymphozytische Leukämie, Mastzell-Leukämie und myeloische Leukämie); maligne Histiocytose, Hodgkin-Krankheit, non-Hodgkin-Lymphom, solitärer Plasmazelltumor; Reticulendotheliose, Chondroblastom; Chondrom, Chondrosarkom; Fibrom; Fibrosarkom; Riesenzell-Tumore; Histiocytom; Lipom; Liposarkom; Leukosarkom; Mesotheliom; Myxom; Myxosarkom; Osteom; Osteosarkom; Ewing-Sarkom; Synoviom; Adenofibrom; Adenolymphom; Karziniosarkom, Chordom, Craniopharyngiom, Dysgerminom, Hamartom; Mesenchymom; Mesonephrom, Myosarkom,

Ameloblastom, Cementom; Odontom; Teratom; Thymom,
Chorioblastom; Adenokarzinom, Adenom; Cholangiom;
Cholesteatom; Cylindrom; Cystadenocarcinom, Cystadenom;
Granulosazelltumor; Gynandroblastom; Hidradenom; Insel-
zelltumor; Leydig-Zelltumor; Papillom; Sertoli-Zell-Tumor,
Thekazelltumor, Leiomyom; Leiomyosarkom; Myoblastom; Myom;
Myosarkom; Rhabdomyom; Rhabdomyosarkom; Ependynom;
Ganglioneurom, Gliom; Medulloblastom, Meningiom;
Neurilemmom; Neuroblastom; Neuroepitheliom, Neurofibrom,
Neurom, Paragangliom, nicht-chromaffines Paragangliom,
Angiokeratom, angiolymphoide Hyperplasie mit Eosinophilie;
sclerosierendes Angiom; Angiomatose; Glomangioma; Hemangio-
endotheliom; Hemangioma; Hemangiopericytom, Hemangiosarkom;
Lymphangioma, Lymphangiomyom, Lymphangiosarkom; Pinealom;
Cystosarkom phyllodes; Hemangiosarkom; Lymphangiosarkom;
Myxosarkom, Ovarialkarzinom; Sarkom (zum Beispiel
Ewing-Sarkom, experimentell, Kaposi-Sarkom und
Mastzell-Sarkom); Neoplasmen (zum Beispiel Knochen-Neo-
plasmen, Brust-Neoplasmen, Neoplasmen des Verdauungs-
systems, colorektale Neoplasmen, Leber-Neoplasmen,
Pankreas-Neoplasmen, Hirnanhang-Neoplasmen, Hoden-Neo-
plasmen, Orbita-Neoplasmen, Neoplasmen des Kopfes und
Halses, des Zentralnervensystems, Neoplasmen des Hörorgans,
des Beckens, des Atmungstrakts und des Urogenitaltrakts);
Neurofibromatose und zervikale Plattenepitheldysplasie.

In einer weiter bevorzugten Ausführungsform ist die Krebs-
erkrankung oder der Tumor, die/der behandelt, prophylaktisch verhindert oder dessen Wiederauftreten verhindert
wird, ausgewählt aus der Gruppe von Krebserkrankungen oder
Tumorerkrankungen, die Zellen umfassen, die das MUC1 in der
erfindungsgemäßen Definition umfassen, ausgewählt aus der
Gruppe: Tumoren des Hals-Nasen-Ohren-Bereichs umfassend
Tumoren der inneren Nase, der Nasennebenhöhlen, des
Nasopharynx, der Lippen, der Mundhöhle, des Oropharynx, des

Larynx, des Hypopharynx, des Ohres, der Speicheldrüsen und Paragangliome, Tumoren der Lunge umfassend nicht-kleinzellige Bronchialkarzinome, kleinzellige Bronchialkarzinome, Tumoren des Mediastinums, Tumoren des Gastro-intestinaltraktes umfassend Tumoren des Ösophagus, des Magens, des Pankreas, der Leber, der Gallenblase und der Gallenwege, des Dünndarms, Kolon- und Rektumkarzinome und Analkarzinome, Urogenitaltumoren umfassend Tumoren der Nieren, der Harnleiter, der Blase, der Prostata, der Harnröhre, des Penis und der Hoden, gynäkologische Tumoren umfassend Tumoren des Zervix, der Vagina, der Vulva, Korpuskarzinom, maligne Trophoblastenerkrankung, Ovarialkarzinom, Tumoren des Eileiters (Tuba Falloppii), Tumoren der Bauchhöhle, Mammakarzinome, Tumoren endokriner Organe umfassend Tumoren der Schilddrüse, der Nebenschilddrüse, der Nebennierenrinde, endokrine Pankreastumoren, Karzinoidtumoren und Karzinoidsyndrom, multiple endokrine Neoplasien, Knochen- und Weichteilsarkome, Mesotheliome, Hauttumoren, Melanome umfassend kutane und intraokulare 20 Melanome, Tumoren des zentralen Nervensystems, Tumoren im Kindesalter umfassend Retinoblastom, Wilms Tumor, Neurofibromatose, Neuroblastom, Ewing-Sarkom Tumorfamilie, Rhabdomyosarkom, Lymphome umfassend Non-Hodgkin-Lymphome, kutane T-Zell-Lymphome, primäre Lymphome des zentralen 25 Nervensystems, Morbus Hodgkin, Leukämien umfassend akute Leukämien, chronische myeloische und lymphatische Leukämien, Plasmazell-Neoplasmen, myelodysplastische Syndrome, paraneoplastische Syndrome, Metastasen ohne bekannten Primärtumor (CUP-Syndrom), peritoneale Karzinomatose, 30 Immunsuppression-bezogene Malignität umfassend AIDS-bezogene Malignitäten wie Kaposi-Sarkom, AIDS-assoziierte Lymphome, AIDS-assoziierte Lymphome des zentralen Nervensystems, AIDS-assozierter Morbus Hodgkin und AIDS-assozierter anogenitale Tumoren, Transplantations-bezogene 35 Malignitäten, metastasierte Tumoren umfassend Gehirn-

metastasen, Lungenmetastasen, Lebermetastasen, Knochenmetastasen, pleurale und perikardiale Metastasen und maligne Aszites.

5 In einer weiter bevorzugten Ausführungsform ist die Krebs-erkrankung oder der Tumor, die/der behandelt, prophylaktisch verhindert oder dessen Wiederauftreten verhindert wird, ausgewählt aus der Gruppe umfassend Krebserkrankungen oder Tumorerkrankungen der Mammakarzinome, der Gastro-
10 intestinaltumore, einschließlich Kolonkarzinome, Magenkarzinome, Dickdarmkrebs und Dünndarmkrebs, der Pankreas-
karzinome, der Ovarialkarzinome, Leberkarzinome, Lungen-
krebs, Nierenzellkarzinome und Multiple Myelome.

15 Im Folgenden soll die Erfindung anhand eines Beispiels näher erläutert werden, ohne auf dieses Beispiel beschränkt zu sein.

20 Beispiel

Inhibition von Kollagen IV durch CHP beim Menschen

25 Die Tabelle 1 zeigt die Ergebnisse der Bestimmung von Kollagen IV aus verschiedenen gesunden Probanden in Ab-hängigkeit von der Zeit (Tage). CHP wurde als wiederholte Gabe über 14 Tage mit 4 x 2 g CHP pro Tag gegeben.

Tabelle 1

Konzentration von Kollagen IV in Serumproben aus gesunden Probanden

Individuum	Kollagen IV					
	Zeit (Tage)					
	0	7	13	13.25	14	17
01	100.1	76.66	67.03	67.62	68.2	72.21
02	112.4	73.88	84.83	73.32	83.23	76.66
03	125.5	94.89	119.4	100.1	99.05	105.7
04	129	106.7	114.9	110.8	122	134.1
05	136.1	80.54	91.24	86.44	91.76	101.6
06	113.9	102.1	103.2	99.57	113.9	93.85
07	103.7	88.58	84.3	79.43	83.76	62.95
08	106.2	98.01	101.1	93.85	100.6	85.9
09	126.5	92.8	95.93	85.37	90.18	89.11
10	134.6	134.1	144.8	141.2	148.3	137.1
11	112.4	85.37	102.7	99.57	91.76	69.37
12	84.3	82.69	88.04	77.21	80.54	92.8
N	12	12	12	12	12	12
MEAN	115.39	93.03	99.79	92.87	97.77	93.45
SDEV	15.52	16.40	20.05	19.87	21.57	23.54

5

Figur 1 zeigt die Inhibition von Kollagen IV im Verlauf von mehreren Tagen nach der Gabe von CHP (4 x 2,0 g CHP/Tag; 14 Tage). Eine individuelle Verteilung der Serum-Konzentrationen ist in Abbildung 2 gezeigt.

10

Inhibition von α Glutathion-S-Transferase

Die Resultate der Bestimmung von GST sind in Tabelle 2 gezeigt.

15

Tabelle 2

Konzentration von α Glutathion-S-Transferase in Serumproben aus gesunden Probanden

Individuum	Glutathion-S-Transferase					
	Zeit (Tage)					
	0	7	13	13.25	14	17
01	0.465	0.1328	0.279	0.1195	0.1062	0.093
02	0.5581	0.2657	0.4916	0.3055	0.1594	0.2125
03	0.5581	0.3985	0.2657	0.2258	0.1195	0.186
04	0.2923	0.2258	0.1594	0.1461	0.05314	0.1461
05	0.1461	0.186	0.2524	0.1993	0.2657	0.1195
06	1.117	0.2258	0.2524	0.2125	0.2657	0.2391
07	0.4783	0.2524	0.2923	0.2657	0.3454	0.186
08	0.1993	0.3587	0.2258	0.2125	0.279	0.1062
09	0.8107	1.223	0.2391	0.1195	0.2258	0.3188
10	0.3055	0.279	0.2258	0.2391	0.2524	0.1993
11	0.1993	0.3321	0.1727	0.1727	0.1594	0.093
12	0.3985	0.5847	0.2258	0.186	0.2391	0.2391
N	12	12	12	12	12	12
MEAN	0.46	0.37	0.26	0.20	0.21	0.18
SDEV	0.28	0.29	0.08	0.06	0.09	0.07

5

Die GST-Werte nach Gabe von CHP in der Dosis von 4 x 2,0 g CHP/Tag über 14 Tage ist in Figur 3 gezeigt. Weiterhin wird die individuelle Verteilung von GST nach der Gabe von CHP bei mehreren Individuen in Figur 4 dargestellt.

Patentansprüche

5 1. Verwendung von CHP zur Inhibierung von Schlüssel-targets, ausgewählt aus der Gruppe umfassend Kollagen IV und/oder Glutathion-S-Transferase (GST).

10 2. Verwendung nach Anspruch 1,
dadurch gekennzeichnet, dass
die Inhibierung in vitro oder in vivo erfolgt.

15 3. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2,
dadurch gekennzeichnet, dass
CHP als Gel, Puder, Pulver, Tablette, Retard-Tablette, Premix, Emulsion, Aufgussformulierung, Infusionslösung, Tropfen, Konzentrat, Granulat, Sirup, Pellet, Boli, Kapsel, Aerosol, Spray und/oder Inhalat zubereitet und angewendet wird.

20 4. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 3,
dadurch gekennzeichnet, dass
CHP in einer Konzentration von 0,1 bis 99,5, bevorzugt von 0,5 bis 95, besonders bevorzugt von 1 bis 80 Gew%
25 in einer Zubereitung vorliegt.

30 5. Verwendung nach einem der Ansprüche 3 oder 4,
dadurch gekennzeichnet, dass
Infusionslösungen mit 1 bis 2 Gew% CHP verwendet werden.

6. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 5,

dadurch gekennzeichnet, dass

CHP in Gesamtmengen von 0,05 bis 1000 mg pro kg Körpergewicht, bevorzugt von 5 bis 450 mg pro kg Körpergewicht, je 24 Stunden eingesetzt wird.

5

7. Verwendung von CHP zur Herstellung von Kollagen-IV-Inhibitoren und/oder Glutathion-S-Transferase-Inhibitoren zur Behandlung von Autoimmunerkrankungen, Tumoren, Infektionen, Stoffwechselerkrankungen, neurologischen Erkrankungen, Entzündungsreaktionen, Sklerodromie, vaskulären Erkrankungen und Erkrankungen, bei denen das Bindegewebe umgebaut wird, bevorzugt Fibrosen.

15 8. Verfahren zur Glutathion-S-Transferase und/oder Kollagen-IV-Inhibition in einem in vivo- oder in vitro-System,

dadurch gekennzeichnet, dass

das System mit CHP in Kontakt gebracht wird.

20

9. Verfahren nach Anspruch 8,

dadurch gekennzeichnet, dass

25 das In-Kontakt-Bringen bei in vivo-Systemen oral, vaginal, rektal, nasal, subkutan, intravenös, intramuskulär, regional, intraperitoneal und/oder topisch erfolgt.

10. Anti-Kollagen IV-und/oder Anti-GST-Mittel,

dadurch gekennzeichnet, dass

30 es CHP gegebenenfalls zusammen mit einem pharmazeutisch verträglichen Träger umfasst.

11. Mittel nach Anspruch 10,

dadurch gekennzeichnet, dass

der Träger ausgewählt ist aus der Gruppe umfassend
Füllmittel, Streckmittel, Bindemittel, Feuchthalte-
mittel, Sprengmittel, Lösungsverzögerer, Resorptions-
beschleuniger, Netzmittel, Adsorptionsmittel und/oder
Gleitmittel.

12. Mittel nach Anspruch 10 oder 11,

dadurch gekennzeichnet, dass

10 die Träger Liposomen, Siosomen und/oder Niosomen sind.